

(A)2

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **06227989 A**

(43) Date of publication of application: **16 . 08 . 94**

(51) Int. Cl

A61K 31/70
A61K 31/70
A61K 9/06
A61K 9/107
A61K 9/70
// C07H 19/052

(21) Application number: **05037270**

(22) Date of filing: **03 . 02 . 93**

(71) Applicant: **HISAMITSU PHARMACEUT CO
INC ASAHI CHEM IND CO LTD**

(72) Inventor: **NAKAGAWA AKIRA
SAIDA MASARU
SHIMOZONO YUJI
MIYATA SATORU**

(54) **MIZORIBINE-CONTAINING EXTERNAL
PREPARATION FOR SKIN**

(57) Abstract:

PURPOSE: To obtain an external preparation for skin having high effect on dermatosis such as atopic dermatosis, contact dermatitis, humid tetter, psoriásis, skin transplantation, etc., having excellent safety of the whole body or the affected part.

CONSTITUTION: An external preparation for skin comprises mizoribine as an active ingredient. The amount of mizoribine mixed as the active ingredient differs depending upon preparation and is usually 0.2-12wt.%, preferably 0.5-6wt.%. A dose of the external preparation is 0.01-50g/day, preferably 0.5-10g/day of an external preparation for skin having 0.1-10.0wt.%, preferably 1.0-3.0wt.% mizoribine concentration.

COPYRIGHT: (C)1994,JPO&Japio

(19)日本国特許庁(J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-227989

(43)公開日 平成6年(1994)8月16日

(51)Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/70	ADA	8314-4C		
	ABE			
9/06	G	7329-4C		
9/107	E	7329-4C		
9/70	3 4 1	9165-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 5 F D (全 10 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平5-37270	(71)出願人	000160522 久光製薬株式会社 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地
(22)出願日	平成5年(1993)2月3日	(71)出願人	000000033 旭化成工業株式会社 大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号
		(72)発明者	中川 晃 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 久光製 薬株式会社内
		(72)発明者	斉田 勝 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 久光製 薬株式会社内
		(74)代理人	弁理士 伊東 辰雄 (外1名) 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ミソリピン含有皮膚外用剤

(57)【要約】

【目的】 アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、湿疹、乾癬、皮膚移植等の皮膚疾患に対して有効性が高く、しかも全身および局所での安全性に優れた皮膚外用剤を提供する。

【構成】 有効成分としてミソリピンを含有することを特徴とする皮膚外用剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 有効成分としてミゾリピンを含有することを特徴とする皮膚外用剤。

【請求項2】 軟膏である請求項1に記載の皮膚外用剤。

【請求項3】 クリーム剤である請求項1に記載の外用剤。

【請求項4】 湿布剤である請求項1に記載の外用剤。

【請求項5】 プラスター剤である請求項1に記載の外用剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は有効成分としてミゾリピンを含有する皮膚外用剤に関するものである。さらに詳しくは、免疫抑制剤として経口剤に配合されているミゾリピンを含有し、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、湿疹、痒疹、乾癬、皮膚移植等の皮膚科領域の治療剤または予防剤として有用な皮膚外用剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】ミゾリピン(4-carbamoyl-1-β-D-ribofuranosylimidazole-5-olate)は、1971年、東洋醸造(株)において、糸状菌Eupenicillium brefeldianumの培養液から発見されたイミダゾール系の核酸拮抗物質で、リンパ球の増殖を抑制することにより、非特異的な免疫抑制作用を有する化合物である。

【0003】ミゾリピンを含有する製剤としては、経口剤が旭化成(株)からプレディニン錠という商品名で1984年3月に発売され既に臨床に供されている。プレディニン錠は、腎移植における拒絶反応の抑制、ループス腎炎、抗リウマチ作用に対して経口で臨床的に有用性が認められている。また特開昭63-10730号公報にはミゾリピンを液剤中に安定に配合した製剤が記載されている。これは水性液剤中にミゾリピンを安定に配合したもので、角膜移植手術時の拒絶反応防止を目的とした点眼剤であり、本発明の皮膚外用剤とは全く別異のものである。またミゾリピンを経口剤として、アトピー性皮膚炎等の皮膚疾患の治療剤として検討した例が既に公知である(西日本皮膚科;浪花 志郎、白石 達雄、岡崎 泰典、46(S)、272~277、1984、1)。

【0004】従来、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、湿疹、皮膚移植等の治療剤または予防剤としては、抗ヒスタミン剤、非ステロイド系の消炎剤あるいはステロイド剤等を配合した外用剤が汎用されている。しかしながら、抗ヒスタミン剤および非ステロイド系の消炎剤を配合した外用剤は、上記疾患に対して効果が充分でないばかりか、かぶれ等の副作用を発生させる場合があった。またステロイド剤を配合した外用剤の場合は、一時的に

はかなり高い効果が得られるが、投与を中止すると再発し易く、また皮膚萎縮あるいは感染菌に冒され易くなるといった副作用が問題となっている。また上記皮膚疾患の治療の目的でミゾリピン等の免疫抑制剤を経口で投与した場合、肝臓での初回通過効果を受けるため、生物学的利用率が低く十分な効果が得られないばかりか、脾臓、胸腺等の免疫系臓器への副作用が問題となっていた。

【0005】

10 【発明が解決しようとする課題】本発明は、このような従来技術の課題を解決するもので、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、湿疹、乾癬、皮膚移植等の皮膚疾患に対して有効性が高く、しかも全身および局所での安全性に優れた皮膚外用剤を提供することを目的とする。

【0006】

20 【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決するため鋭意研究を行った結果、従来、免疫抑制剤として経口投与されていたミゾリピンを外用基剤に配合した製剤は、顕著な抗アレルギー作用を有し、しかもミゾリピン経口剤にみられる全身性の副作用あるいは、ステロイド外用剤にみられるような局所の副作用が非常に少ないことを見出し、本発明を完成した。

【0007】従って、本発明は、有効成分としてミゾリピンを含有することを特徴とする皮膚外用剤にある。

30 【0008】本発明に有効成分として配合されるミゾリピンの配合量は、製剤によっても異なるが、通常0.2~12重量%、好ましくは0.5~6重量%が配合される。ミゾリピンの配合量が0.2重量%よりも少なすぎる場合は、薬理効果が充分得られないし、12重量%を超える場合には製剤上配合が困難である。

【0009】ミゾリピンを配合する外用剤の基剤としては、軟膏剤、クリーム剤、湿布剤およびプラスター剤等の各種の剤形が必要に応じて適宜採用され得る。

【0010】本発明に用いられる軟膏剤、クリーム剤、湿布剤およびプラスター剤の基剤としては、次のものが示される。

40 【0011】例えば、軟膏剤の場合、白色ワセリン、ワセリン、流動パラフィン、パラフィン、流動イソパラフィン、セレシン、マイクロクリスタリンワックス、スクワラン等の炭化水素、ステアリン酸グリセリン、オレイン酸グリセリン、ステアリン酸ソルビタン、ステアリン酸ソルビタン、デキストラン脂肪酸エステル等の界面活性剤、その他ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、中鎖脂肪酸トリグリセリド、アジピン酸ジイソプロピル等の脂肪酸エステル、牛脂、ラノリン、ラノリンアルコール、シリコンオイル等の添加剤からなるワセリンベースの油性軟膏基剤、ポリエチレンを流動パラフィンにゲル化したプラスチベース等の軟膏基剤が挙げられる。

50 【0012】またクリーム剤の基剤としては、例えば白

色ワセリン、ワックス、流動パラフィン、スクワラン等の炭化水素、セタノール、ステアリアルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール、中鎖脂肪酸トリグリセリド、ミリスチン酸イソプロピル、アジピン酸ジイソプロピル等の脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリコールアルキルエーテル等の界面活性剤、カルボキシビニルポリマー、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒアルロン酸ナトリウム等の高分子化合物、グリセリン、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール等の多価アルコール、ジイソプロパノールアミン、水酸化ナトリウム等のpH調節剤、リン酸水素ナトリウム、塩化ナトリウム、亜硫酸ナトリウム等の安定化剤、メチルパラベン、プロピルパラベン等の防腐剤、クロタミトン、メントール、炭酸プロピレン等の吸収促進剤および水等の基剤が挙げられる。

【0013】湿布剤の基剤としては、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸ナトリウム、メチルビニルエーテル-無水マレイン酸共重合体、カルボキシビニルポリマー、アラビアゴム、アルギン酸、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチン等の増粘剤、グリセリン、プロピレングリコール、ソルビトール等の保湿剤、カオリン、酸化チタン、タルク等の充填剤、クロタミトン、炭酸プロピレン、アジピン酸ジイソプロピル等の吸収促進剤および水等が挙げられる。

【0014】プラスター剤の基剤としては、アクリル酸エステル共重合体、シリコン樹脂、ポリイソブチレン樹脂、スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体、スチレン-ブタジエン-スチレンブロック共重合体等の高分子化合物、ロジン、ロジンエステル、石油樹脂等の粘着付与剤、ポリブテン、オリーブ油、流動パラフィン、液状イソブレン等の可塑剤、酸化チタン、酸化亜鉛、シリカ等の充填剤等が挙げられる。

【0015】各製剤における基剤成分の配合量は、通常は次の通りである。例えば、油性軟膏基剤の場合、炭化水素10～96重量%、界面活性剤0.5～15重量%、その他の添加物が適量配合される。クリーム剤の場合は、炭化水素0～30重量%、界面活性剤0.5～10重量%、高級脂肪酸0～20重量%、高級アルコール0～25重量%、脂肪酸エステル0～20重量%、高分子化合物0～10重量%、多価アルコール0～30重量%、その他の添加剤および水が適量配合される。湿布剤*

成分	重量%
(1) ミゾリピン	1
(2) 流動パラフィン	3
(3) モノステアリン酸グリセリン	5
(4) 牛脂	7
(5) 白色ワセリン	84
	100

【0024】(2)～(5)の成分を75℃に加熱して溶解した。これに(1)を加え、攪拌しながら室温まで

*の場合、増粘剤2～20重量%、保湿剤5～60重量%、水10～80重量%およびその他の添加剤が適量配合される。プラスター剤の場合、高分子化合物5～90重量%、粘着付与剤5～50重量%、可塑剤10～60重量%およびその他の添加剤が適量配合される。

【0016】これら各製剤の中でも、高い安定性を有し、かつ経時劣化の少ないことから軟膏剤が最も好ましく用いられる。

【0017】次に、本発明の製造方法について述べる。本発明の皮膚外用剤を製造するには、次のようにして行なわれる。例えば軟膏剤の場合は、軟膏基剤成分を60～85℃で加熱溶解した後、ミゾリピンを加え攪拌冷却して製造するか、または軟膏基剤を加熱して溶解し、室温まで冷却した後、ミゾリピンを加えて全体が均一になるまで攪拌して製造する。

【0018】クリーム剤の場合は、炭化水素、高級脂肪酸、高級アルコール、脂肪酸エステル、界面活性剤等の油相成分を60～80℃に加熱して溶解し、同様に加熱した多価アルコール等の水溶性物質を溶解した水相と混合して乳化する。乳化後、攪拌しながら冷却し、ミゾリピン、高分子化合物およびその他の添加物を加え、さらに室温まで攪拌して製造する。

【0019】湿布剤の場合は、まずミゾリピンおよびその他の添加剤を攪拌し混合する。次に増粘剤を湿潤剤、水に分散溶解し、充填剤を添加した後、これに先のミゾリピン混合物を加え均一になるまで混合する。この混合物を支持体に展延塗布し、その上にフィルムを貼ることにより製造することができる。

【0020】プラスター剤の場合は、高分子化合物、粘着付与剤、充填剤等を窒素ガス中で約150℃に加熱溶解する。これを約120℃まで冷却した後、これにミゾリピンおよびその他の添加剤を加え攪拌した後、支持体に展延し、フィルムを貼ることにより製造することができる。

【0021】これら皮膚外用剤の投与量は、ミゾリピン濃度0.1～10.0重量%、好ましくは1.0～3.0重量%の皮膚外用剤を0.01～50g/日、好ましくは0.5～10g/日である。

【0022】

【実施例】以下に実施例を示し、本発明をさらに具体的に説明する。

【0023】実施例1

冷却してミゾリビン配合軟膏剤を得た。

* * 【0025】実施例2

成 分	重量%
(1) ミゾリビン	1
(2) スクワラン	3
(3) モノステアリン酸グリセリン	5
(4) 牛脂	7
(5) 白色ワセリン	84
	100

【0026】(2)～(5)の成分を75℃に加熱して ※冷却してミゾリビン配合軟膏剤を得た。
溶解した。これに(1)を加え、攪拌しながら室温まで※10 【0027】実施例3

成 分	重量%
(1) ミゾリビン	1
(2) 流動パラフィン	3
(3) モノステアリン酸ソルビタン	10
(4) 白色ワセリン	86
	100

【0028】(2)～(4)の成分を75℃に加熱して ☆冷却してミゾリビン配合軟膏剤を得た。
溶解した。これに(1)を加え、攪拌しながら室温まで★ 【0029】実施例4

成 分	重量%
(1) ミゾリビン	1
(2) スクワラン	3
(3) モノステアリン酸グリセリン	5
(4) 精製ラノリン	7
(5) 白色ワセリン	84
	100

【0030】(2)～(5)の成分を75℃に加熱して ☆冷却してミゾリビン配合軟膏剤を得た。
溶解した。これに(1)を加え、攪拌しながら室温まで☆ 【0031】実施例5

成 分	重量%
(1) ミゾリビン	1
(2) 流動イソパラフィン	3
(3) モノステアリン酸グリセリン	5
(4) 牛脂	7
(5) 白色ワセリン	84
	100

【0032】(2)～(5)の成分を75℃に加熱して ◆冷却してミゾリビン配合軟膏剤を得た。
溶解した。これに(1)を加え、攪拌しながら室温まで◆ 【0033】実施例6

成 分	重量%
(1) ミゾリビン	0.5
(2) スクワラン	3
(3) モノステアリン酸グリセリン	5
(4) 牛脂	7
(5) 白色ワセリン	84.5
	100

【0034】(2)～(5)の成分を75℃に加熱して *冷却してミゾリビン配合軟膏剤を得た。
溶解した。これに(1)を加え、攪拌しながら室温まで* 【0035】実施例7

成 分	重量%
(1) ミゾリビン	2
(2) 流動パラフィン	3
(3) モノステアリン酸グリセリン	5
(4) 牛脂	7

7.	8
(5) 白色ワセリン	83
	100

【0036】(2)～(5)の成分を75℃に加熱して ※冷却してミゾリビン配合軟膏剤を得た。
溶解した。これに(1)を加え、攪拌しながら室温まで※ 【0037】実施例8

成 分	重量%
(1) ミゾリビン	5
(2) 流動パラフィン	3
(3) モノステアリン酸グリセリン	7
(4) 牛脂	7
(5) 白色ワセリン	78
	100

【0038】(2)～(5)の成分を75℃に加熱して ※冷却してミゾリビン配合軟膏剤を得た。
溶解した。これに(1)を加え、攪拌しながら室温まで※ 【0039】実施例9

成 分	重量%
(1) ミゾリビン	10
(2) 流動パラフィン	3
(3) モノステアリン酸ソルピタン	10
(4) 牛脂	7
(5) 白色ワセリン	70
	100

【0040】(2)～(5)の成分を75℃に加熱して ★冷却してミゾリビン配合軟膏剤を得た。
溶解した。これに(1)を加え、攪拌しながら室温まで★ 【0041】実施例10

成 分	重量%
(1) ミゾリビン	1
(2) スクワラン	3
(3) モノステアリン酸グリセリン	5
(4) 精製ラノリン	7
(5) メチルポリシロキサン	0.5
(6) 白色ワセリン	83.5
	100

【0042】(2)～(6)の成分を75℃に加熱して ☆冷却してミゾリビン配合軟膏剤を得た。
溶解した。これに(1)を加え、攪拌しながら室温まで☆ 【0043】実施例11

成 分	重量%
(1) ミゾリビン	1
(2) 流動パラフィン	3
(3) モノステアリン酸グリセリン	5
(4) 精製ラノリン	7
(5) ミクロクリスタリンワックス	2
(6) 白色ワセリン	82
	100

【0044】(2)～(6)の成分を75℃に加熱して ◆冷却してミゾリビン配合軟膏剤を得た。
溶解した。これに(1)を加え、攪拌しながら室温まで◆ 【0045】実施例12

成 分	重量%
(1) ミゾリビン	1
(2) プラスチベース(日本スクイブ(株)製)	99
	100

【0046】(2)に(1)を加え、全体が均一になる ※【0047】実施例13
まで攪拌してミゾリビン配合軟膏剤を得た。 *

成 分	重量%
(1) ミゾリビン	1

9	10
(2) モノオレイン酸グリセリン	3
(3) プラスチベース (日本スクイブ (株) 製)	96
	100

【0048】(3)に加熱して溶解した(2)を加え、*で攪拌してミゾリビン配合軟膏剤を得た。
攪拌した後、さらに(1)を加え、全体が均一になるま*

【0049】実施例14

成 分	重量%
(1) ミゾリビン	1
(2) ミリスチン酸イソプロピル	2
(3) ポリオキシエチレン (23) セチルエーテル	5
(4) 流動パラフィン	20
(5) カルボキシビニルポリマー	2
(6) 亜硫酸水素ナトリウム	1
(7) 3N水酸化ナトリウム	14
(8) 塩化ナトリウム	0.3
(9) リン酸水素ナトリウム	1
(10) 精製水	53.7

100

【0050】(2)~(4)の成分を70℃加熱して溶 ※膨潤した。さらに(7)を(10)に溶解した溶液およ
解した。この溶液に70℃で加熱溶解した(6) び(1)を加え、均一になるまで攪拌してミゾリビン配
(8)、(9)、(10)を加え乳化した。この乳化溶 20 合クリーム剤を得た。
液を50℃まで攪拌冷却した後、(5)を加え攪拌して※

【0051】実施例15

成 分	重量%
(1) ミゾリビン	1
(2) ポリアクリル酸	2
(3) ポリアクリル酸ナトリウム	5
(4) 硫酸アルミニウム	1
(5) グリセリン	30
(6) ゼラチン	4
(7) 精製水	57

100

【0052】(4)、(6)、(7)の成分を60℃加 ★膏機を用いて支持体に展着した後、ポリプロピレンフィ
熱して溶解した。この溶液に予め均一に分散した ルムを被覆し、所望のサイズに切断してミゾリビン配合
(2)、(3)、(5)の分散液を加え、攪拌混合し 湿布剤を得た。
た。この混合液に(1)を加え攪拌冷却した。これを展★

【0053】実施例16

成 分	重量%
(1) ミゾリビン	1
(2) スチレン-イソブレン-スチレンテレブロック共重合体	25
(3) 流動パラフィン	45
(4) 水添ロジンエステル	29

100

【0054】(2)、(3)、(4)を窒素ガス気流中
で約150℃に加熱して溶解した。この溶液を約120
℃まで冷却した後、(1)を加え混合攪拌した。これを
支持体に展延し、さらにポリプロピレンフィルムで覆
い、所望のサイズに切断してミゾリビン配合プラスター
剤を得た。

【0055】

試験例1 (マウス遅延型皮膚過敏反応に対する作用)

ミゾリビン外用剤と経口剤との抗アレルギー作用を比較

するため、遅延型アレルギーモデルである塩化ビクリル
誘発の皮膚過敏反応に対する作用を試験した。

【0056】(試験方法) Ba1b/Cマウスの腹部を
剃毛後7%塩化ビクリル0.2mlを塗布し感作した。
感作後7日目に再度感作し、14日目に1%塩化ビクリ
ルをマウスの耳に30μl滴下し、遅延型過敏症(DTH)
を誘発した。薬物は、誘発1時間後にミゾリビン原
体を耳朶に外用塗布あるいは経口にて投与した。耳朶の
厚さの測定は厚み測定器(ダイヤルシクネスゲージ)

を用いて、誘発後24時間の値から誘発前の値を差し引き、浮腫として表1に示した。

【0057】なお、ここで用いた外用基剤は、プロピレングリコール、エタノールおよびリン酸緩衝液(PBS)を2:4:4にて混合したものであり、また経口基*

*剤は0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液を用いた。

【0058】

【表1】

薬 剤	n	用 量	耳 朵 の 浮 腫 (×0.01mm)			
			24hr	抑制率 %	48hr	抑制率 %
外用基剤	7		7.8±1.2	-	3.3±0.9	-
ミゾリビン	7	20mg/kg	4.7±0.4*	39.7	1.9±0.6	42.4
外用						
経口基剤	7		10.5±1.7	-	4.5±0.7	-
ミゾリビン	7	100mg/kg	6.3±1.2*	40.0	4.0±0.8	11.1
経口						

*P<0.05は各基剤に対する有意差を示す。

【0059】表1から分かるように、ミゾリビンのインダクション相での外用適用は、同相への経口投与に比較し、約5分の1の投与量でほぼ同等の活性を示した。また、外用適用の場合は、48時間においても作用の持続が認められた。このことから、ミゾリビンの外用適用は経口投与に比較し、作用の増強ならびに作用の持続が確認された。

【0060】試験例2 (マウス遅延型皮膚過敏反応に対する作用)

(試験方法) Balb/Cマウスの腹部を剃毛後、7%※

※塩化ビクリル0.2mlを塗布し感作した。感作後7日目に再度感作し、14日目に1%塩化ビクリルをマウスの耳に30μl滴下し遅延型過敏症(DTH)を誘発した。薬物は軟膏製剤及びクリーム製剤を処方し、誘発6時間後に投与した。耳朵の厚さの測定は厚み測定器(ダイヤルシクネスゲージ)を用いて、誘発後24時間の値から誘発前の値を差し引き、浮腫として表2に示した。

【0061】

【表2】

薬 剤	n	用 量	耳 朵 の 浮 腫 (×0.01mm)	
			24 hr	抑制率(%)
軟膏基剤	7	30μl/ear	7.94±0.44	-
実施例1の製剤	7	30μl/ear	4.18±0.56**	48.0
クリーム基剤	7	30μl/ear	8.99±0.83	-
実施例14の製剤	7	30μl/ear	4.63±0.58**	48.5

** P<0.01 は各基剤に対する有意差を示す。

【0062】表2から分かるように、本発明の軟膏製剤(実施例1)およびクリーム製剤(実施例14)は、遅延型アレルギーのモデルである塩化ビクリル誘発のアレルギー反応を有意に抑制した。

【0063】試験例3 (マウス遅延型皮膚過敏反応に対する作用-用量反応)

(試験方法) Balb/Cマウスの腹部を剃毛後、7%塩化ビクリル0.2mlを塗布し感作した。感作後7日

目に再度感作し、14日目に、マウスの耳に1%塩化ビクリルを30μl滴下し遅延型過敏症(DTH)を誘発した。薬物は軟膏製剤を処方し、誘発6時間後に投与した。耳朵の厚さの測定は厚み測定器(ダイヤルシクネスゲージ)を用いて、誘発後24時間の値から誘発前の値を差し引き、浮腫として表3に示した。

【0064】

【表3】

薬 剤 濃 度	n	用 量	耳 朵 の 浮 腫 (× 0.01mm)	
			24hr	抑 制 率 (%)
軟 膏 基 剤	7	30 μ l/ear	5.87 \pm 1.06	-
実施例6の製剤 0.5%	7	30 μ l/ear	4.26 \pm 0.72	27.4
実施例2の製剤 1%	7	30 μ l/ear	3.50 \pm 0.66*	40.4
実施例7の製剤 2%	7	30 μ l/ear	3.16 \pm 0.62**	46.2
軟 膏 基 剤	5	30 μ l/ear	8.90 \pm 0.34	-
実施例8の製剤 5%	5	30 μ l/ear	4.12 \pm 0.55**	53.7

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ は各基剤に対する有意差を示す。

【0065】表3から分かるように、本発明の製剤（実施例2、6～8）は遅延型アレルギーのモデルである塩化ビクリル誘発のアレルギー反応を用量反応的に抑制した。

【0066】試験例4（モルモットにおけるDNCB誘発遅延型過敏症に対する作用）

（試験方法）ハートリー（Hartley）系雄性モルモットの背部皮内に0.1%ジニトロクロルベンゼン *

*（DNCB）を感作した。感作成立後、0.1%DNCBを塗布し遅延型過敏症（DTH）を誘発し、24時間後に紅斑をスコア判定した。薬物は誘発後3時間および24時間に単純塗布した。結果を表4に示した。なお、同表中、数値は各スコアを示した例数を示し、平均は-を0、±を0.5、+を1、++を2、+++を3、++++を4とし、n数で除した。

【0067】

【表4】

薬 剤	例 数	24時間						
		-	±	+	++	+++	++++	平均
無処置	5				2	2	1	2.8
軟膏基剤	5				2	2	1	2.8
実施例2の製剤	10			3	5	2		1.9*
キンダベート軟膏	8		1		3	4		2.3

*：危険率1%で有意差有り

【0068】表4の結果から分かるように、本発明の製剤（実施例2）は遅延型アレルギーのモデルであるDNCB誘発遅延型アレルギー反応を有意に抑制し、その作用はステロイド外用剤であるキンダベート軟膏（商品名）より強かった。

【0069】試験例5（即時型アレルギー作用-PCAに対する作用）

（試験方法）

ウイスター（Wistar）系雄性ラット背部皮内に抗

ジニトロフェニール

オブアルブミン血清（抗DNP-OV血清）を受動感作し、48時間後に2%ボンタミンスカイブルー（PSB）を含むDNP-OV溶液を静注して受身皮膚アナフラキシー（PCA）を惹起した。反応惹起30分後に動物を放血致死せしめ、皮内に漏出したPSB量を測定した。薬物は、25 μ l / cm^2 を惹起5時間前に密封法にて外用適用した。結果を表5に示した。

【0070】

【表5】

15

16

薬 剤	n	色素量 ($\mu\text{g}/\text{site}$)	抑制率 (%)
軟膏基剤	8	9.91 ± 0.92	-
実施例1の製剤	8	7.70 ± 0.69	22.3

【0071】表5から分かるように、本発明の製剤（実施例1）は即時型アレルギー反応のモデルである受身皮膚アナフラキシー（PCA）反応を軽度抑制した。

【0072】試験例6（乾癬モデルに対する作用-TPAによる耳介の肥厚に対する作用）

（試験方法）TPA（12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetate）アセト*

*ン溶液1.7nmols/20 μl をマウスの両耳介表面部に塗布し、TPA塗布3日後の耳介の肥厚を、厚み測定器（ダイヤルシックスゲージ）で測定した。なお、薬剤はTPA塗布6時間、1日および3日後に30 $\mu\text{l}/\text{ear}$ を投与した。結果を表6に示した。

【0073】

【表6】

薬 剤	用 量	耳朵の浮腫	抑制率 (%)
		(0.01mm)	
軟膏基剤	30 $\mu\text{l}/\text{site}$	26.5 ± 0.7	-
実施例3の製剤	30 $\mu\text{l}/\text{site}$	$20.1 \pm 1.1^{**}$	24.1

** P<0.01 は各基剤に対する有意差を示す。

【0074】表6から分かるように、本発明の製剤（実施例3）は、乾癬モデルであるTPAによるアレルギー反応を有意に抑制した。

【0075】試験例7（安全性試験-皮膚萎縮および全身免疫抑制作用）

※

※（試験方法）雄性ヘアレスラットの背部皮膚に、薬剤100 μl を7日間単純外用塗布した。8日後の皮膚の厚さおよび臓器重量を測定した。結果を表7および8に示した。

【0076】

【表7】

薬 剤	用量 (μl)	n	皮膚の厚さ ($\times 0.01\text{mm}$)
軟膏基剤	100	5	315.6 ± 10.4
実施例1の製剤	100	5	293.0 ± 5.0
デルモベート軟膏	100	5	$246.0 \pm 6.6^{**}$
ネリゾナ軟膏	100	5	$251.8 \pm 11.1^{**}$
キングベート軟膏	100	5	$275.0 \pm 4.9^{**}$

** P<0.01 は各基剤に対する有意差を示す。

【0077】表7から分かるように、本発明の製剤（実施例1）は、対照のステロイド製剤であるデルモベート軟膏（商品名）、ネリゾナ軟膏（商品名）およびキング

40

た。このことから本発明の製剤のもつ皮膚萎縮の副作用は少ないものと思われた。

【0078】

【表8】

ベート軟膏（商品名）に比べて皮膚の萎縮が少なかっ

薬 剤	用量 (μ l)	n	相 対 組 織 重 量 (mg/100g 体 重)	
			胸 腺	脾 臓
軟膏基剤	100	5	111.5 \pm 6.4	142.2 \pm 8.1
実施例1の製剤	100	5	88.3 \pm 12.3	149.4 \pm 4.5
デルモベート軟膏	100	5	62.2 \pm 11.1**	134.0 \pm 3.9
ネリゾナ軟膏	100	5	24.9 \pm 2.8**	107.2 \pm 11.2*
キングベート軟膏	100	5	98.2 \pm 11.9	145.4 \pm 7.3

* $P < 0.05$ 、** $P < 0.01$ は各基剤に対する有意差を示す。

【0079】表8から分かるように、本発明の製剤（実施例1）は、対照のステロイド製剤であるデルモベート軟膏（商品名）、ネリゾナ軟膏（商品名）およびキングベート軟膏（商品名）に比べて胸腺または脾臓萎縮が少なかった。従って、本発明の製剤は全身性の副作用も少ないものと思われた。

*【0080】試験例8（安全性試験－皮膚一次刺激および累積刺激性試験）

（試験方法）日本白色種ウサギの背部皮膚に、薬剤100 μ lを1日6時間、14日間にわたり連続外用塗布した。評価はドレイズ（Draize）の評価基準に従った。結果を表9に示した。

【0081】

【表9】

薬 剤	用量 (μ l)	n	刺 激 指 数		
			1日 目	7日 目	14日 目
実施例1の製剤	100	3	0	0	0
実施例9の製剤	100	3	0.1	0.5	0.1
白色ワセリン	100	3	0	0.1	0

【0082】表9から分かるように、本発明の製剤（実施例1および9）は、殆ど皮膚一次および累積刺激性はみられなかった。以上のことから、かぶれ等の皮膚刺激性は問題ないものと思われた。

【0083】

【発明の効果】以上説明したように、有効成分としてミソリピンを含有する本発明の皮膚外用剤は、即時型および遅延型のアレルギー反応を抑制する。またミソリピン経口剤に比較して、炎症局所での効果に優れ、かつ作用※

※持続が長い。一方ステロイド外用剤に比較して、皮膚萎縮等の局所性の副作用が少なく、胸腺、脾臓等の免疫臓器の萎縮等の全身性の副作用も少ないため、感染菌に冒され易い等のステロイド外用剤特有の欠点も少ないといった特徴を有している。

【0084】このことから、本発明の皮膚外用剤は、抗アレルギー作用を有するため、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、湿疹、痒疹、乾癬等の皮膚疾患の治療剤または予防剤として産業上大変有用である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.³
// C 0 7 H 19/052

識別記号 片内整理番号

F I

技術表示箇所

(72)発明者 下園 雄治

佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 久光製
薬株式会社内

(72)発明者 宮田 悟

佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 久光製
薬株式会社内